

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

www.toxicologie-clinique.org

Société de Toxicologie Clinique

Président :

Pr V. DANEL (Grenoble)

Vice Présidents :

Dr J. ARDITTI (Marseille)

Pr P. HANTSON (Bruxelles)

Secrétaire général :

Dr F. FLESCHE (Strasbourg)

Secrétaire associé :

Dr J. MANEL (Nancy)

Trésorier :

Dr R. GARNIER (Paris)

Trésorier associé :

Dr L. GAMELIN (Angers)

Membres Délégués :

Dr R. DUCLUZEAU (Lyon)

Dr M. MATHIEU (Lille)

Webmaster :

Dr J.P. LEROY (Rouen)

Infotox

Rédaction :

Dr P. SAVIUC (Grenoble)

Téléphone :

33 (0)4 76 76 59 46

Télécopie :

33 (0)4 76 76 56 70

E-mail :

PSaviuc@chu-grenoble.fr

Ont participé à ce numéro :

A. Bazire, L. de Haro,

R. Garnier, J.P. Goullé,

P. Hantson, B. Mégarbane,

J. Manel.

Sommaire

Editorial

Résumés de la Journée

STC 24 novembre 2003,

Paris :p 2-7

Notes de lecture : ..p 7-8

Agenda :p 8

Bloc Notes

42^e Congrès de la STC

mardi 1^{er} juin 2004

Strasbourg

Tél. 33 (0)3 88 11 65 69

Editorial

TOXICOLOGIE MÉDICALE : NÉCESSITÉ D'UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE

Connaissance du xénobiotique, mode d'action et impact sur l'organisme humain, évaluation de l'exposition, épidémiologie des intoxications, compréhension des mécanismes toxiques, réparation des lésions et mort cellulaire, approches thérapeutiques, aspects analytiques et interprétation des résultats : la toxicologie médicale est un domaine riche, largement inexploré, généralement sous-estimé, malheureusement banalisé, pratiquement négligé dans le cursus des études médicales.

Le toxicologue clinicien est d'origine diverse : médecin du travail, réanimateur, médecin légiste, pharmacologue... Sa motivation première est la prise en charge de l'homme exposé ou intoxiqué dans un objectif de thérapeutique et de prévention. Cependant, ses domaines de compétence évoluent. Hier, habituellement confronté à la prise en charge individuelle ou collective des expositions aiguës, il est de plus en plus sollicité pour des expositions subaiguës ou chroniques de la population. Dans ces domaines, il existe généralement peu de données, car l'observation y est difficile et la connaissance du danger chez l'homme souvent faible ou nulle.

L'analyse du dossier de cas — dossier médical clinique et biologique — est fondamentale, en lien direct avec une définition précise, qualitative et quantitative, des préparations causales. Les investigations épidémiologiques sont

indispensables à la connaissance. La mise en place de la toxicovigilance — connaissance du xénobiotique, épidémiologie, veille et alerte — constitue, de fait, une étape majeure dans l'évolution de la toxicologie médicale, permettant à la fois le recueil en populations étendues de données chez l'homme, leur analyse et leur synthèse, et, fondées sur les faits, des retombées pratiques en termes de sécurité sanitaire et de santé publique.

Cependant, de véritables progrès de la toxicologie médicale ne sont envisageables que dans une approche pluridisciplinaire associant dans une réflexion commune les aspects fondamentaux — chimie, biologie moléculaire, génétique... —, les aspects cliniques — syndrome toxique, circonstances d'exposition, prise en charge symptomatique ou spécifique, urgente ou non, évolution et complications —, les aspects épidémiologiques — quoi ? qui ? quand ? comment ? combien ? —, les aspects analytiques, indissociables de l'approche clinique tant dans le diagnostic positif que l'évaluation de la dose interne, et les aspects métrologiques.

La société de toxicologie clinique, consciente du rapprochement et de la confrontation nécessaires des idées et compétences, a engagé dialogues et réflexions avec d'autres sociétés savantes, notamment aujourd'hui la SFMU, la SFTA et la SFT.

Souhaitons qu'en 2004, rapprochements et travaux communs puissent se poursuivre et enrichir la toxicologie médicale !

Jacques MANEL (Nancy)

JOURNÉE STC du 24 NOVEMBRE 2003 à PARIS : RÉSUMÉS DE PRÉSENTATIONS

APPLICATION DE LA TORCHE À PLASMA AUX DOSAGES MULTI- ÉLÉMENTAIRES DES MÉTAUX (ICP- MS*). QUELLES INDICATIONS EN TOXICOLOGIE CLINIQUE ?

JP Goullé, L Mahieu, J Castermant, N Neveu, MP Nouveau, G Lainé, D Bouige, C Lacroix, Groupe Hospitalier du Havre, BP 24, 76083 Le Havre Cedex, France.

Qu'est-ce que la torche à plasma ?

Il s'agit d'un analyseur qui permet de doser de nombreux éléments minéraux simultanément dans différentes matrices biologiques : sang total, plasma, urines, cheveux. Grâce à la température très élevée qui règne dans le plasma (8000K), les atomes de métaux et de métalloïdes sont ionisés, ce qui rend possible leur quantification après une simple dilution de l'échantillon. Chaque élément est identifié par sa masse, l'intensité du signal étant proportionnelle à la concentration de l'élément à doser. L'intérêt essentiel de cette technique est qu'elle est multi-élémentaire et de ce fait parfaitement adaptée à la toxicologie clinique. Elle est sensible, assez spécifique grâce au détecteur de masse, relativement rapide en raison d'une préparation très simple de l'échantillon et est caractérisée par une cadence analytique élevée. L'appareil comporte 4 compartiments essentiels : le nébuliseur où l'échantillon biologique préalablement dilué est vaporisé sous forme d'un fin brouillard, le plasma où les atomes sont ionisés sous l'effet de la chaleur, le quadripôle où chaque atome est identifié par sa masse, le détecteur qui mesure l'intensité du signal pour chaque masse. Nous avons validé une technique de dosage multi-élémentaire simultané portant sur 24 minéraux dans le sang total, 27 dans le plasma, 29 dans les urines [1]. Le prélèvement sanguin est réalisé sur un tube pour éléments traces. Un double système d'assurance de qualité garantit la validité des mesures : contrôle interne avec des échantillons titrés par ICP-MS, contrôle externe par ICP-MS (Programme de comparaisons interlaboratoires, Sainte Foy, Canada). Les valeurs usuelles ont été établies dans le sang, le plasma et les urines, chez 100 sujets témoins des deux sexes de 20 à 65 ans, indemnes de toute affection et sans traitement médical [2]. Pour les urines, les résultats sont rapportés à la créatinine à partir d'une miction. Les principales indications de la torche à plasma en toxicologie clinique sont : le dosage de grandes séries d'un élément en

pathologie professionnelle, la recherche d'une exposition aux métaux lourds, toute suspicion d'intoxication par un métal ou un métalloïde. C'est l'outil d'excellence dans l'exploration de pathologies récidivantes ou inexplicables, en particulier lorsque l'analyse toxicologique est négative, à la recherche d'une intoxication par l'un des minéraux figurant dans le panel de quantification (Li, Be, B, Al, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Mo, Pd, Cd, Sn, Sb, Te, Ba, W, Pt, Hg, Tl, Pb, Bi, U).

Références

1. Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Lainé G, Nouveau MP, Gehanne R, Bouige D, Lacroix C. Validation d'une technique de dosage multi-élémentaire des métaux par ICP-MS dans les milieux biologiques. *Ann Toxicol Anal* 2003, sous presse.
2. Goullé JP, Mahieu L, Neveu N, Bouige D, Castermant J, Lainé G, Nouveau MP, Gehanne R, Lacroix C. Dosage multi-élémentaire des métaux et métalloïdes par ICP-MS : valeurs usuelles chez 100 témoins. *Ann Toxicol Anal* 2004, soumis pour publication.

* Cet équipement a été acquis grâce à un financement de l'Association pour la Fondation Charles Nicolle - Rouen (Président : Professeur Eric Mallet).

CRISES CONVULSIVES ET COCAÏNE : ASPECTS FONDAMENTAUX ET IMPLICATIONS

Ph Hantson, Département des Soins Intensifs, Centre de Toxicologie Clinique, Cliniques St-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Introduction

L'exposition à la cocaïne représente une cause croissante de convulsions parmi les patients admis dans les services d'urgence. Cette complication a été décrite tant après l'utilisation "récréative" de la cocaïne que lors de la résorption intestinale massive lors du transport intracorporel de sachets de cocaïne. L'incidence de ces convulsions est variable selon les séries (entre 2,3 et 12%). Habituellement, les crises convulsives sont de courte durée, généralisées, tonico-cloniques, et cessent avant l'administration d'un traitement spécifique. Les convulsions semblent particulièrement fréquentes lorsque la cocaïne est injectée par voie intraveineuse ou lorsqu'elle est inhalée sous forme de "crack". Des manifestations retardées sont cependant possibles et le rôle d'un des métabolites, la benzoylecgonine, est alors incriminé. De façon plus préoccupante, il semble également que l'utilisation répétée puisse exposer à un risque de "kindling" qui sera défini plus loin.

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques en œuvre dans la genèse des crises d'épilepsie sont complexes. Ils peuvent être influencés par de nombreux facteurs pharmacologiques ou toxiques. De façon très simplifiée, les interactions à envisager dans le contexte des manifestations convulsives favorisées par la cocaïne sont multiples et portent essentiellement sur la transmission GABAergique, glutamatergique, dopaminergique, sérotoninergique, cholinergique ainsi que sur les voies métaboliques dépendant du monoxyde d'azote (NO).

Le terme de "kindling" que l'on pourrait traduire par allumage est bien connu par les spécialistes de l'épileptogénèse. Il se réfère au processus qui consiste à stimuler électriquement des zones cérébrales précises (noyau amygdalien, hippocampe), de manière répétitive et en utilisant une intensité plus basse que le seuil épiléptogène. A la suite de ces stimulations et après un délai habituel de quelques jours, on assiste à plusieurs phénomènes : abaissement du seuil épiléptogène, apparition de crises en dehors de toute stimulation, bilatéralisation des crises. Ce mécanisme de "kindling" a été décrit non seulement pour des stimulations électriques, mais également pour des stimulations pharmacologiques, notamment par les anesthésiques locaux et la cocaïne. Il est permis de penser que différentes voies neurochimiques sont impliquées aux stades successifs du "kindling". De façon plus large, la théorie du "kindling" pourrait s'appliquer non seulement aux manifestations convulsives, mais également aux manifestations psychomotrices ou psychiatriques liées à l'usage de la cocaïne.

Transmission GABAergique. Il existe des arguments expérimentaux en faveur d'une régulation vers le bas des récepteurs GABA_A. De hautes doses de cocaïne inhibent le courant Cl⁻ au sein du récepteur GABA_A dans les neurones hippocampiques.

Transmission glutamatergique. La cocaïne interagit avec les récepteurs de type NMDA (majoration des effets convulsivants et de la létalité). L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de type non-NMDA (AMPA ou kainate) offre un effet potentialisateur modeste sur la protection vis à vis des crises convulsives en présence d'inhibiteurs des récepteurs NMDA. On peut montrer expérimentalement que le "kindling" est associé à une régulation vers le haut des récepteurs corticaux NMDA dans des localisations bien précises (amygdale, hippocampe). L'augmentation d'affinité des récepteurs persiste au moins 10 jours après l'arrêt de l'exposition.

Catécholamines. La cocaïne possède des propriétés anesthésiques locales insuffisantes pour expliquer le "kindling". Par contre, l'inhibition du transport et de la recapture des monoamines joue probablement un rôle fondamental puisque l'on sait par ailleurs que l'inhibition de la recapture de la noradrénaline ou de la dopamine par d'autres substances (desimipramine) facilite les convulsions induites par les anesthésiques locaux.

Dexmedetomidine. La dexmedetomidine est un agoniste sélectif des récepteurs α_2 -adrénergiques 7 fois plus sélectif que la clonidine. L'administration de dexmedetomidine dans les modèles animaux retarde l'apparition des crises convulsives induites par la cocaïne. Cet effet est lié à une atténuation de la réponse dopaminergique extracellulaire dans le système limbique. La dopamine paraît impliquée dans la propagation des crises dans le système limbique.

Cannabinoïdes. Certains agonistes cannabinoïdes possèdent des effets sur des récepteurs de type dopaminergique. Les cannabinoïdes peuvent antagoniser des manifestations convulsives induites par le glutamate ou la stimulation NMDA.

Transmission sérotoninergique. Le pré-traitement expérimental par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, citalopram) entraîne une majoration des crises induites par la cocaïne. Les récepteurs de type 5-HT_{2c} paraissent préférentiellement impliqués.

Neurostéroïdes. Les neurostéroïdes endogènes, métabolites de la progestérone ou de la désoxycortisone possèdent une activité anticonvulsivante par leur action modulatrice sur la transmission GABAergique (site d'action différent des benzodiazépines). Les neurostéroïdes diffèrent entre eux par leur potentialité d'influencer l'expression des convulsions, le développement du "kindling" ou la mortalité.

Clométhiazole. Ce dérivé de la vitamine B1 a montré d'intéressantes propriétés dans les modèles expérimentaux, avec notamment une nette réduction de l'expression des convulsions et du développement du "kindling" dans un modèle où le diazépam montrait son inefficacité. Le clométhiazole exerce également son action par une modulation allostérique du récepteur GABA_A.

Monoxyde d'azote. Les inhibiteurs tant de la NO synthase inductible (iNOS) que constitutive (nNOS) atténuent l'effet de sensibilisation de la cocaïne.

Conclusions

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse des crises convulsives après exposition à la cocaïne sont complexes. Les modèles expérimentaux récents qui ont étudié les phénomènes de "kindling" suggèrent que les mécanismes rencontrés lors de l'exposition à une dose convulsivante unique ou au contraire à de plus faibles doses sur un mode chronique soient différents. Par conséquent, l'approche thérapeutique pourrait être différente également puisque certaines molécules (cannabinoïdes, clométhiazole...) montrent une efficacité supérieure aux traitements symptomatiques habituellement utilisés (benzodiazépines) pour contrôler les manifestations épileptiques aiguës.

PLACE DE L'HÉMODIALYSE DANS LES INTOXICATIONS PAR ALCOOLS TOXIQUES

B Mégarbane. Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré 75010 Paris. France.

Les intoxications par alcools toxiques sont rares mais à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Le métabolisme par l'alcool déshydrogénase (ADH) hépatique conduit à la production de métabolites toxiques, l'acide glycolique et oxalique pour l'éthylène glycol et l'acide formique pour le méthanol. Le traitement antidotique est donc basé sur l'inhibition du métabolisme par un antagoniste compétitif (l'éthanol) ou par un inhibiteur compétitif (le fomépizole ou 4-méthylpyrazole).

4-méthylpyrazole (4-MP)

Utilisé en France depuis 1981, son efficacité a été établie grâce à 2 essais prospectifs américains [1,2]. Ses effets secondaires sont rares et peu graves (céphalées, nausée, vertige, lymphangite...). Les seules contre-indications sont la grossesse et l'allergie aux pyrazolés. Pour bloquer efficacement l'ADH par l'éthanol, il fallait maintenir une éthanolémie ≥ 1 g/l, ce qui ne pouvait se faire sans effets secondaires (ivresse, coma, hypoglycémie), avec de plus la nécessité de mesurer régulièrement la concentration en éthanol. Il est désormais recommandé d'utiliser le 4-MP et de l'administrer chez tout patient suspect d'intoxication, en cas d'anamnèse compatible ou d'acidose métabolique à trou anionique augmenté non expliqué par l'élévation des lactates. Traités précocement dans les 24 heures suivant l'ingestion, la guérison des patients est de règle. La dose de charge de 15 mg/kg laisse alors 12 h pour

obtenir une confirmation du diagnostic par le dosage plasmatique spécifique. Les voies d'administration IV ou orale sont possibles. La durée du traitement d'entretien (10 mg/kg /12 heures) est à adapter en fonction du toxique et de ses concentrations plasmatiques. Avec ce protocole, la concentration efficace de 4-MP est constamment atteinte pour inhiber complètement l'ADH. Les auteurs nord-américains recommandent néanmoins l'augmentation de la posologie d'entretien dès la 48^e heure pour compenser l'auto-induction du métabolisme du 4-MP au niveau des cytochromes P450 (et notamment la IIE1).

Hémodialyse

Outre les mesures symptomatiques, le bicarbonate de sodium et les antidotes, le traitement conventionnel comporte la réalisation d'une hémodialyse pour accélérer l'élimination de l'alcool et de ses métabolites toxiques, en cas d'acidose profonde ou d'un trou anionique augmenté, prédictif d'une forte concentration en métabolite toxique. En cas d'hémodialyse, il faut poursuivre le 4-MP en perfusion continue de 1 mg/kg/h (protocole européen [3]) ou répéter les doses d'entretien /4 h (protocole américain [1,2]) pour compenser sa clairance. La dialyse doit être poursuivie jusqu'à l'obtention d'une concentration d'alcool $< 0,2$ g/l, avec correction des troubles acido-basiques, du trou anionique et osmolaire.

Par contre, chez certains patients bien sélectionnés, le 4-MP peut éviter le recours systématique à la dialyse en l'absence de complications (insuffisance rénale pour l'éthylène glycol et troubles visuels ou neurologiques pour le méthanol) [4,5]. Néanmoins, aucune étude à ce jour n'a comparé le 4-MP au traitement conventionnel associant éthanol et hémodialyse. Le coût élevé du 4-MP (environ 5000 \$ par cure) devrait inciter à une telle étude médico-économique.

Les indications actuellement retenues d'hémodialyse pour une intoxication par alcool toxique sont [6] : une acidose sévère (pH $< 7,10$ ou pH $< 7,30$ et/ou baisse de la réserve alcaline > 5 mmol/l après perfusion de bicarbonates), une insuffisance rénale, des troubles électrolytiques ou une défaillance vitale sans réponse aux mesures symptomatiques. Le seuil de 0,5 g/l d'éthylène glycol n'est plus une indication stricte de la dialyse en l'absence d'altération rénale, les patients pouvant être traités par 4-MP seul. Une concentration de glycolate > 10 mmol/l ou en l'absence, un pH $< 7,30$ ou un trou anionique > 20 mmol/l sont prédictifs de la survenue

d'une insuffisance rénale aiguë [7]. La dialyse permet d'éliminer efficacement les glycolates (clairance : 170±23 ml/min et t_{1/2} : 155±42 min) [8]. Une concentration de glycolate >8 mmol/l est une indication formelle à l'hémodialyse. À l'inverse, un patient avec des glycolates ≤8 mmol/l peut être traité seulement par l'antidote, et ce quelle que soit sa concentration d'éthylène glycol. Pour le méthanol, il faut joindre aux critères précédents d'hémodialyse, la présence de manifestations visuelles ou neurologiques et une concentration de méthanol ≥0,5 g/l [9]. L'hémodialyse est efficace pour éliminer les formates même si une étude contestée américaine n'a pas montré de modification significative de leur demi-vie d'élimination [10]. Récemment, nous avons rapporté 4 patients intoxiqués avec une concentration ≥0,5 g/l de méthanol sans défaillance neurologique ou signes oculaires et traités uniquement par 4-MP, avec une évolution favorable sans séquelles [5]. Par ailleurs, concernant les autres alcools (diéthylène glycol, triéthylène glycol, isopropanol, butoxyéthanol, ...), plusieurs cas ont été traités par 4-MP, avec ou sans hémodialyse concomitante, dont la place reste à évaluer.

Conclusion

Lors d'une intoxication par alcool toxique, le 4-MP seul pourrait éviter le recours à une dialyse systématique chez certains patients sélectionnés [4,5]. Néanmoins, dans l'évaluation définitive de la place de la dialyse, il faudra tenir compte chez ces patients, non seulement de la faisabilité des techniques d'épuration mais également mettre en balance les risques de ces techniques par rapport au coût du 4-MP et à l'allongement de la durée d'hospitalisation, notamment en cas d'intoxication par le méthanol.

Références

1. Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, Kulig K. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. *N Engl J Med* 1999, 340 : 832-838.
2. Brent J, McMartin K, Philipps S, Aaron C, Kulig K, Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001, 344 : 424-429.
3. Faissel H, Houze P, Baud FJ, Scherrmann JM. 4-methylpyrazole monitoring during hemodialysis of ethylene glycol intoxicated patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1995, 49 : 211-213.
4. Borron SW, Mégarbane B, Baud FJ. Fomepizole in treatment of uncomplicated ethylene glycol

poisoning. *Lancet* 1999, 354 : 831.

5. Mégarbane B, Borron SW, Trout H, Hantson P, Jaeger A, Krencker E, Bismuth C, Baud FJ. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med* 2001, 27 : 1370-1378.

6. Barceloux DG, Krenzelok EO, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999, 37 : 537-560.

7. Porter WH, Rutter PW, Bush BA, Papas AA, Dunnington JE. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39 : 607-615.

8. Sivilotti MLA, Burns MJ, McMartin KE, Brent J. Toxicokinetics of ethylene glycol during fomepizole therapy : implications for management. *Ann Emerg Med* 2000, 36 : 114-125.

9. Barceloux DG, Bong GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA; American Academy of Clinical Toxicology ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002, 40 : 415-446.

10. Kerns W 2nd, Tomaszewski C, McMartin K, Ford M, Brent J, META Study Group. Methylpyrazole for Toxic Alcohols. Formate kinetics in methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003, 41 : 257-258.

TOXICITÉ DES PRÉPARATIONS INSECTICIDES À BASE DE FIPRONIL : À PROPOS DE 194 CAS NOTIFIÉS AU CENTRE ANTIPOISON DE PARIS

A Bazire, D Chataigner, A Gasmi, R Garnier. Centre antipoison. Hôpital Fernand Widal, 200 rue du Faubourg St Denis, 75475 Paris cedex 10, France.

Le fipronil est un insecticide de la famille des phénylpyrazolés mis sur le marché français par le laboratoire Rhône Poulenc depuis 1994 ; il agit par inhibition non compétitive du récepteur GABA. Chez le rat la DL 50 par voie orale est de 97 mg/kg ; vers 50 mg/kg apparaissent une excitation, une agitation et des convulsions.

Objectif

Description de la symptomatologie de l'intoxication aiguë par le fipronil.

Malades et méthodes

Etude rétrospective de 194 cas d'exposition à des préparations insecticides à base de fipronil, notifiés au Centre antipoison de Paris entre décembre 1994 et octobre 2003.

Résultats

Les produits impliqués étaient des antiparasitaires vétérinaires (119 cas) et des insecticides domestiques (40 cas) ou professionnels (35 cas). Ce sont des poudres, des granulés, des gels ou des solutions dans des solvants organiques. Les intoxiqués étaient 12 animaux (6 chats, 5 chiens et 1 lapin) et 182 humains : 85 adultes (F : 62, M : 22, NP : 1) de 16 à 80 ans (m : $40 \pm 16,4$ ans ; NP : 14 cas), 80 enfants (F : 34, M : 46) de 8 mois à 14 ans (m : $3,3 \pm 2,6$ ans) ; dans les 17 derniers cas ni l'âge ni le sexe n'étaient précisés.

Chez l'animal, on retrouvait 9 ingestions (8 accidentelles et 1 erreur thérapeutique) et 3 applications cutanées (1 par erreur et 2 accidents thérapeutiques).

Les circonstances d'exposition humaine étaient domestiques (161 cas), professionnelles (14 cas), volontaires (5 cas) et dans 2 cas il s'agissait d'erreurs thérapeutiques. Les produits ont été ingérés (79 cas), inhalés (36 cas), en contact avec l'œil (48 cas) ou la peau (19 cas).

Sur les 12 cas animaux, des symptômes graves n'ont été observés que chez 2 chats qui se sont léchés après une application cutanée : tremblements et convulsions d'évolution favorable en 20 et 24 h après traitement par diazépam.

Sur les 182 cas humains, 100 étaient asymptomatiques et une symptomatologie, toujours bénigne, imputable aux préparations impliquées était présente dans 57 cas : irritation oculaire (39 cas), troubles digestifs mineurs (11 cas : irritation pharyngée, nausées, vomissements, douleurs abdominales), troubles neurologiques (5 cas : céphalées, sensations vertigineuses, somnolence transitoire), irritation des voies aériennes supérieures (4 cas), érythème cutané (1 cas).

Discussion et conclusion

Au vu du mécanisme d'action du fipronil, on devrait s'attendre en cas d'intoxication massive à une toxicité neurologique centrale sévère. Un seul cas d'intoxication humaine a été publié : une femme de 77 ans a ingéré accidentellement un appât faiblement dosé et a eu une sensation de malaise de courte durée, d'imputabilité douteuse. La symptomatologie observée dans notre série était généralement bénigne. Cette absence de gravité est probablement liée au fait que les contaminations étaient peu importantes. La plupart des signes observés pouvaient être expliqués par l'effet irritant et déprimeur du SNC des solvants et/ou des adjuvants des préparations concernées. La formulation, le conditionnement et la disponibilité des

spécialités impliquées préviennent en général le risque d'absorption massive, mais il existe certaines formulations qui peuvent faire craindre des intoxications plus sévères, surtout dans le milieu professionnel.

MISE AU POINT SUR LE MODE D'ACTION DES NEUROTOXINES CLOSTRIDIALES.

L de Haro, Centre Antipoison, Hôpital Salvator, 249 boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France.

Les bactéries anaérobies strictes du genre *Clostridium* sont parmi les plus anciens êtres vivants connus. Toutes les espèces produisent des toxines (nombreuses cytotoxines dont la perfringolysine impliquée dans la physiopathologie de la colite pseudo-membraneuse). *Clostridium tetani* et *C. botulinum* produisent de plus des neurotoxines responsables respectivement du tétanos et du botulisme. Le tétanos est une maladie liée à la production de la neurotoxine tétanique (TeNT) lors de la germination des clostridies dans une plaie souillée. Le tableau clinique du tétanos est dominé par l'apparition d'une paralysie spastique pouvant se compliquer de dysautonomie, de pneumothorax et de blocage des muscles respiratoires et laryngés. Le tableau clinique du botulisme est fort différent : mydriase, constipation et paralysie flasque périphérique puis descendante. Il existe 7 sous-types de neurotoxines botuliques (BoNT de A à G ; seuls A, B, E et +/- F sont pathogènes pour l'homme). On décrit 5 formes étiologiques de botulisme : le botulisme alimentaire (véritable intoxication avec ingestion d'aliments contaminés par les toxines), le botulisme des plaies (chez les toxicomanes, à rapprocher du tétanos), le botulisme du nourrisson (pullulation des bactéries dans le tube digestif immature avec production endogène de toxines), le botulisme intestinal des adultes (proche du précédent et observé chez les immunodéprimés) et enfin le botulisme d'inhalation (nébulisation criminelle de solution contenant les toxines). Botulisme et tétanos sont des maladies d'expression clinique quasi opposées, mais l'étude de TeNT et des 7 BoNT montre qu'il s'agit de toxines proches. Elles sont produites dans le cytosol bactérien sous la forme d'une pré-toxine inactive de 150 kDa clivée ensuite en une chaîne lourde et une chaîne légère reliées par un pont disulfure. L'activité des neurotoxines clostridiales se déroule en 3 étapes : une liaison sur un récepteur, une internalisation puis un clivage enzymatique endoneuronal. Les récepteurs des

neurotoxines clostridiales – au moins pour la BoNT/A et la BoNT/B – seraient les synaptotagmines I et II (protéines vésiculaires neuronales senseurs de calcium) qui ont un court domaine brièvement exposé au niveau extra-cellulaire lors du cycle des vésicules synaptiques. Une fois liées à ce court domaine, les neurotoxines clostridiales sont spontanément endocytées dans les motoneurons. Après internalisation, les 7 BoNT agissent localement (libération de la chaîne légère dans le cytoplasme du bouton présynaptique), alors que la TeNT subit un transport rétrograde (elle remonte le long de l'axone du motoneurone), puis une transcytose avec libération de la chaîne légère dans le cytoplasme des neurones inhibiteurs de la corde neurale. Les cibles des neurotoxines clostridiales sont 3 protéines indispensables à l'exocytose des neurotransmetteurs : les 3 protéines SNARE (la synaptobrevine de la membrane des vésicules synaptiques et le dimère SNAP 25/ syntaxine de la membrane plasmique). Lorsque les neurotoxines

clostridiales ont clivé l'une de ces protéines, les vésicules synaptiques sont incapables de fusionner avec la membrane plasmique sur laquelle elles sont accolées. La libération des neurotransmetteurs est alors bloquée car les vésicules synaptiques incompetentes s'accumulent. Ces dernières découvertes permettent de mieux comprendre pourquoi ces neurotoxines sont parmi les plus puissants inhibiteurs connus de la neurotransmission.

Références

1. Humeau Y, Dupont JL, Doussau F, Poulain B. Le mode d'action des neurotoxines de *Clostridium botulinum* et *C. tetani*. Dans : Goudey-Perrière F, Bon C, Puiseux-Dao S, Sauviat MP. Toxines et recherches biomédicales. Collection Rencontres en toxinology, Elsevier ed. 2003 : 79-88.
2. Lalli G, Bohnert S, Deinhardt K, Verastegui C, Schiavo G. The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends Microbiol* 2003, 11 (9) : 431-437

NOTES DE LECTURE (Robert Garnier, Paris)

Les textes court et long de la conférence de consensus "**Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte**", organisée à Lille les 5-6 novembre 2003, et à laquelle ont participé Robert Garnier et Corine Pulce au nom de la STC, sont disponibles sur le site de l'ANAES (www.anaes.fr <<http://www.anaes.fr>>).

Le **chlorure de césium** est proposé pour le traitement de divers cancers par certains praticiens exerçant une médecine "non conventionnelle". Récemment, plusieurs cas de QT long et de troubles de l'excitabilité ventriculaire (extrasystoles, tachycardie, torsades de pointes) ont été rapportés chez des malades traités par cette substance (Bangh et al. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:556 ; Saliba et al. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:515-7; Pinter et al. *N Engl J Med* 2002;346:383-4). Le césium a un effet direct sur les courants potassiques au niveau des cellules inorganiques.

Des études récentes ont montré, chez des primates, que l'administration d'**ecstasy** (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, MDMA) entraînait des lésions des neurones dopaminergiques et, à un moindre degré, des voies sérotoninergiques (Ricaurte et al, *Science* 2002;297:2260-3). Une équipe texane vient de rapporter un cas de maladie de Parkinson chez un homme de 19 ans, qui consommait de la MDMA, deux fois par semaine depuis 6 mois

(Kuniyoshi SM et Jankovic J. *N Engl J Med* 2003;349:96-97). Un cas semblable avait déjà été publié dans la même revue en 1999 (Mintzer et al. *N Engl J Med* 1999;340:1443).

Dans une étude récente (Weaver LK et al. *N Engl J Med* 2002;347:1057-67), 152 victimes d'une intoxication aiguë par l'**oxyde de carbone** ont reçu une oxygénothérapie normobare (témoins : 76 cas) ou hyperbare (3 séances à 2 ou 3 atmosphères, à 6-12 heures d'intervalle ; 76 cas). Des tests psychométriques leur ont été administrés après la 1^{ère} et la 3^{ème} session, ainsi que 2 semaines, 6 semaines, 6 mois et 12 mois après l'intoxication. Les troubles cognitifs étaient moins fréquents (25 % au lieu de 46,1 %), 6 semaines après l'accident chez ceux qui avaient reçu une oxygénothérapie hyperbare ; malgré une amélioration dans les deux groupes, c'était toujours vrai au 12^e mois (18,4 % vs 32,9 %). Deux études antérieures (Raphaël JC et al. *Lancet* 1989;1:414-9 ; Scheinkestel CD et al. *Med J Aust* 1999;170:203-10) n'avaient pas montré d'effet bénéfique de l'oxygénothérapie hyperbare, mais les protocoles d'administration de l'oxygène et de suivi des patients étaient sensiblement différents.

Des hépatologues danois ont récemment rapporté une série de 529 cas d'intoxication par le paracétamol traitée par la **N-acétylcystéine (NAC)**. Quarante-cinq personnes (8,5 %) ont

développé des effets indésirables de la NAC, mais seulement 18 (3,4 %) des effets systémiques. Les circonstances de survenue ne sont pas indiquées, mais l'étude des antécédents des intoxiqués montrent que le risque d'effet indésirable était plus élevé chez les asthmatiques : OR = 2,8 (IC 95 % : 1-4,6), surtout celui des effets systémiques (OR = 4,3 ; IC 95 % : 2,8-8,7). En revanche, la sévérité des accidents n'était pas plus grande chez les asthmatiques et dans tous les cas, un traitement symptomatique a rapidement guéri la réaction d'intolérance et permis de poursuivre l'administration de NAC (*Schmidt LE et Dalhoff K. J Clin Pharmacol 2001;51:87-91*).

Il est généralement admis que le traitement de choix des **projections cutanées de bases fortes** est le lavage à l'eau abondant et

prolongé. La neutralisation par un acide est proscrite parce qu'elle est exothermique et qu'elle risquerait d'aggraver les lésions locales. En fait, ce dogme de la contre-indication de la neutralisation n'est peut être pas justifié. Une équipe américaine (*Andrews et al. Plast Reconstr Surg 2003;111:1918-21*) vient de montrer, chez le rat, que le traitement des contaminations par la soude (2N) par une irrigation débutée 1 minute après la projection et prolongée jusqu'au retour de la peau à un pH physiologique (7,8) était plus efficace avec une solution à 5 % d'acide acétique qu'avec de l'eau. Le retour de la peau à un pH plus physiologique était plus rapide ; les lésions cutanées étaient moins sévères et leur guérison plus précoce ; la température maximale de la peau était identique au cours de l'une et l'autre procédure.

AGENDA

Sessions, Congrès et Rencontres

* **25 mars 2004** : Session confiée à la SFTA dans le cadre des journées scientifiques de Forum Labo, au CNIT Paris La Défense, sur le thème "Plantes et champignons hallucinogènes : botanique, chimie, toxicologie".

Contact : mdeveaux@easyconnect.fr

* **7 au 9 avril 2004** : "Urgences 2004", organisé par SFMU et SAMU de France, au Palais des Congrès à Paris, avec le 7 avril une session sur le terrorisme chimique et radionucléaire et le 9 avril des sessions sur les intoxications de l'enfant et sur l'intoxication par le monoxyde de carbone.

Infos : www.urgences2004.org

* **3 au 7 mai 2004** : XII^e Congrès de la SFTA, à Porticcio (Corse), avec comme thèmes principaux : rave drugs ; soumission chimique ; toxicologie clinique ; recherche des causes de la mort ; conduites addictives au volant et en milieu professionnel. Contact : p.mura@chu-poitiers.fr

* **14 mai 2004** : Epuration extra-rénale en toxicologie, à Bordeaux. Avec le soutien de la STC.

Contact : bedry@quaternet.fr

* **1er juin 2004** : 42^e Congrès de la STC, avec la participation de la SFTA, à Strasbourg. Thème : complémentarité clinico-analytique et biologique en toxicologie.

Contact : Francoise.Flesch@chru-strasbourg.fr ►

* **2 au 4 juin 2004** : XXIV^e Congrès de l'EAPCCT du 2 au 4 juin, à Strasbourg, avec pour thèmes "Controverses en toxicologie clinique", notamment le traitement de l'intoxication oxycarbonée, l'utilisation d'antidotes en situation pré-hospitalière, la prise en charge des intoxications par produits chimiques et la prise en charge des intoxications par champignons.

Contact : Albert.Jaeger@chru-strasbourg.fr

* **1^{er} au 3 septembre 2004** : Congrès international de Medichem (occupational and environmental health in the production and use of chemicals) à Paris, avec pour thème "Appliquer de meilleures pratiques pour prévenir le risque chimique".

Contact : robert.garnier@lrb.ap-hop-paris.fr

Projets

* Une participation de la STC au congrès de la SFT à Paris, en novembre 2004, est envisagée.

* Un forum sur les urgences sera organisé à Montpellier en décembre 2004 ; la STC est invitée.

42^e CONGRÈS DE LA STC STRASBOURG, 1^{er} JUIN 2004

Thèmes : Paraquat, Méthanol, Soumission chimique, Dopage, Décès d'origine toxique. Présentation de posters (date limite de soumission : 31 mars 2004).

Contact : Francoise.Flesch@chru-strasbourg.fr

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en Juin 2004